Aus dem Physiologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. K. Brecht

Zur Wirkung der Herzglykoside auf Zuckung und Kontraktur tonischer und phasischer Skelettmuskeln

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der
Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Eberhard Bolkart
aus Rothenbach/Schlesien
1964

7783

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547601_0088

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. K. Brecht

Zur Wirkung der Herzglykoside auf Zuckung und Kontraktur tonischer und phasischer Skelettmuskeln

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der
Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Eberhard Bolkart
aus Rothenbach / Schlesien
1964

Dekan	Prof. Dr. H. Harms
1. Berichterstatter	Doz. Dr. W. Kutscha
2. Berichterstatter	Prof. Dr. K. Brecht

INHALTSÜBERSICHT

I. Einleitung 5

II. Untersuchungsstoffe und Methodik 7

III. Ergebnisse
1. Die Kontrakturwirksamkeit der Herzglykoside (Glykosidkontraktur) 9
2. Der Einfluß der Herzglykoside auf die KCl-Kontraktur 12

IV. Diskussion 19

V. Zusammenfassung 24

VI. Literatur 26

I. EINLEITUNG

Mit zunehmender Erfahrung in der Anwendung sogenannter Herzglykoside (Digitalisstoffe, Strophanthin) zur Therapie von Herzerkrankungen stellt sich die Frage nach den extracardialen Wirkungen dieser Stoffe immer dringender. Besteht doch die Möglichkeit, daß gerade diese ‚Nebenwirkungen' den Erfolg oder Mißerfolg einer Herztherapie wesentlich beeinflussen können und daß darüber hinaus durch ihre Erforschung neue Erkenntnisse über die Wirkungsweise und den Wirkungsort der Glykoside gewonnen werden können. Es ist daher naheliegend, besonders den Glykosideinfluß auf das Verhalten anderer kontraktiler Strukturen eingehend zu studieren.

Schon frühzeitig wurde die Glykosidwirkung auf den Skelettmuskel untersucht (**Straub** 1924, **Katagi** 1927, **Freund** 1936; weitere Literatur siehe bei **Straub** 1942). Die neueren Erkenntnisse über den Kontraktionsvorgang haben dieses Thema wieder in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Einen zusammenfassenden Bericht über die Arbeiten der letzten Zeit haben **Lendle** und **Mercker** (1961) gegeben. Viele Untersuchungen wurden hier mit Hilfe sogenannter Kontrakturen durchgeführt. Diese seit den Experimenten von **Gasser** (1930) häufig verwendeten Verkürzungsformen können auf Grund ihres langsamen Ablaufes besser analysiert werden als die schnellen Zuckungen. Trotzdem erscheinen die Ergebnisse zum Teil sehr uneinheitlich. Das mag unter anderem darauf beruhen, daß bisher nur wenig die Wirkung der einzelnen Herzglykoside vergleichend untersucht wurde, daß sehr verschiedene Untersuchungsmaterialien (Tier- und Muskelart) verwendet und die neueren Erkenntnisse auf dem Gebiet der elektro-mechanischen Kopplung nicht immer berücksichtigt wurden. Wie wir heute wissen, hat das Ionenmilieu und zwar besonders das Ca^{**}

auf den Kontraktionsvorgang im allgemeinen und den Kopplungsmechanismus im besonderen einen großen Einfluß (Literatur bei **Reichel** 1961), der noch dazu bei den einzelnen Muskeltypen (tonischer und phasischer Skelettmuskel) sehr verschieden sein kann.

Ziel dieser Arbeit war es nun, den Einfluß verschiedener Herzglykoside (Digitoxin, Digoxin, k-Strophanthin) auf das kontraktile Verhalten tonischer und phasischer Skelettmuskeln von Rana temporaria unter Variation des extrazellulären Ionenmilieus an Hand der KCl-Kontraktur zu untersuchen.

Zur Chemie und Pharmakologie der Herzglykoside

Die Herzglykoside werden aus Extrakten der Digitalis- und Strophanthus-Pflanzen, und zwar die Digitalisglykoside aus den Blättern, die Strophanthusglykoside aus den Samen der Pflanzen, gewonnen. Diese Extrakte werden gereinigt und daraus die Reinglykoside eliminiert. Ihre Struktur ist vollständig aufgeklärt. Das Grundgerüst ist ein Steran-Skelett, bei dem an C_{17} ein Laktonring und an C_3 einige Zuckermoleküle, als für die Wirkung wesentlichen Gruppen, gebunden sind. Die einzelnen Glykoside unterscheiden sich nur in der Anzahl der Zucker und in verschiedenen meist am Steranskelett substituierten, für die direkte Wirkung nicht wesentlichen, für das physikalische Verhalten des Stoffes aber wichtigen Gruppen (OH-, H-, Aldehyd- und Acetyl-Gruppen). Dieses physikalische Verhalten wirkt sich wahrscheinlich auf die Resorption und damit auf den Wirkungseintritt, die Wirkungsstärke und die Wirkungsdauer aus (zusammenfassender Bericht siehe F. **Hauschild** 1960).

II. UNTERSUCHUNGSSTOFFE UND METHODIK

Die Wirkung folgender Stoffe wurde untersucht
(Der Fa. Boehringer sei nochmals für die großzügige Bereitstellung der Pharmaka gedankt):

Lanicor^{R} (kristallines, reines Digoxin aus der Digitalis lanata, als Ampulle zu 0,25 mg/ml),

Digilong^{R} (kristallines, reines Digitoxin aus der Digitalis purpurea, als Liquidum zu 0,1 mg/ml),

Kombetin^{R} (chemisch und biologisch standardisiertes k-Strophanthin, als Ampullen zu 0,5 und 0,25 mg/ml).

Es wurden frisch isolierte mm. sartorii (100—200 mg) und mm. recti (200—300 mg) von rana temporaria verwendet. Die Untersuchungen wurden in den Monaten März bis Juli ausgeführt.
(Diese Angabe ist notwendig, da nach noch unveröffentlichten Befunden aus dem hiesigen Institut die Kontrakturfähigkeit und die Elektrolytgehalte der Muskeln jahreszeitlichen Schwankungen unterworfen sind.)

Die Registrierung erfolgte in isotonischer Anordnung (Belastung 1 g, Hebelübertragung 1:6) am Russkymographion. Die Badelösungen wurden bei Zimmertemperatur (20—22° C) mit CO_2-freier Luft durchperlt. Zum Ausgleich von eventuellen Schädigungen bei der Präparation wurden alle Muskeln vor Versuchsbeginn kurze Zeit (10 Minuten) in Normal-Ringer-Lösung vorbehandelt.

Zusammensetzung der verwendeten Lösungen:

a. Normal-Ringer-Lösung: 1,8 mM $CaCl_2$/l, 2,5 mM KCl/l, 115 mM NaCl/l, 1,8 mM NaH_2Po_4/l, 2,15 mM Na_2HPO_4/l.
b. Isotonische KCl-Lösung: 120 mM/l.

In Ca^{**}-reichen Lösungen wurde der $CaCl_2$-Gehalt auf 16 mM erhöht, in Ca^{**}-armen Lösungen dagegen auf 0,8 mM gesenkt. Mg^{**} kam in Konzentrationen von 16 mM $MgCl_2$ zur Anwendung.

Die Isotonie wurde dadurch gewahrt, daß Änderungen des Ca^{**}- (bzw. des Mg^{**}-) Gehaltes durch entsprechende Änderung der Na^{*}-Konzentration (in Normal-Ringer-Lösung) bzw. der K^{*}-Konzentration (in isotonischer KCl-Lösung) ausgeglichen wurden.

Zur Ausschaltung der motorischen Endplatte wurde in einer Reihe von Versuchen den lebenden Tieren 1 ml (= 0,02 g Reinsubstanz) einer Flaxedil^{R}-Lösung (Fa. Boehringer) in den Lymphsack injiziert und nach dem Auftreten von Lähmungserscheinungen am getöteten Tier die Muskeln in üblicher Weise präpariert. Die anschließend verwendeten Badelösungen enthielten jeweils 5,0 mg% Flaxedil.

III. ERGEBNISSE

1. **Die Kontrakturwirksamkeit der Herzglykoside** (Glykosidkontraktur)

Zunächst wurde untersucht, ob die verwendeten Glykoside allein ohne Zusatz irgend eines Kontrakturstoffes eine Kontraktur hervorrufen können. Zu diesem Zweck kamen die Muskeln in Ringer-Lösung mit erniedrigtem Ca^{**}-Gehalt (0,8 mM $CaCl_2$). Der Ca^{**}-Gehalt wurde deshalb erniedrigt, damit das Ca^{**}- nicht etwa auf Grund einer membranab-

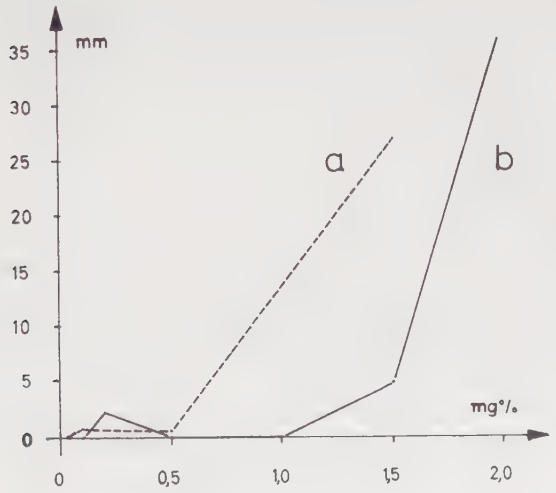

Abb. 1
Der Einfluß der Ca^{**}-Konzentration auf die Digilong-Kontraktur des m. sartorius (rana temporaria, März bis Juli 1962):
Ordinate: Kontrakturamplitude in mm (Mittelwert von 22 (a) bzw. 40 (b) Versuchen),
Abszisse: Digilongkonzentration in mg%,
a: nach einstündiger Vorbehandlung in Ca^{**}-armer (0,8 mM $CaCl_2$) Ringer-Lösung,
b: nach einstündiger Vorbehandlung in Ca^{**}-reicher (16 mM $CaCl_2$) Ringer-Lösung.
Mit steigender Konzentration verursacht Digilong eine an Amplitude zunehmende Kontraktur, die durch Erhöhung der Ca^{**}-Konzentration verringert wird.

dichtenden Wirkung das Eindringen der Glykoside beeinträchtigt. Völlig Ca**-freie Lösungen konnten jedoch nicht verwendet werden, weil der m. rectus von rana temporaria darin eine sogenannte Ca**-Entzugskontraktur entwickelt (**Kutscha** und **Pauschinger** 1961).

Der rein phasische m. sartorius zeigt unter der Einwirkung von Kombetin und Lanicor in weiten Konzentrationsbereichen weder Zuckung noch Kontraktur. Nur bei sehr hohen

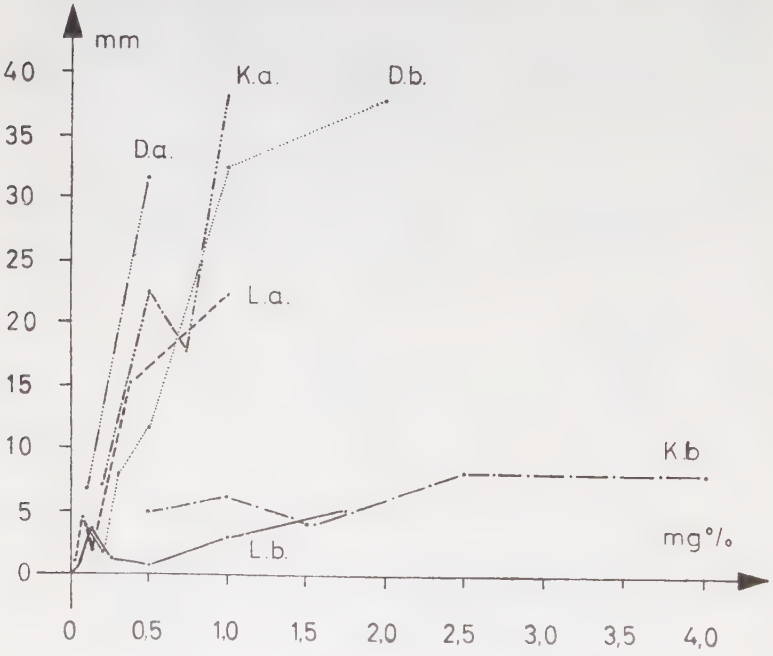

Abb. 2
Der Einfluß der Ca-Konzentration auf die Glykosidkontraktur des m. rectus** (rana temporaria, März bis Juli 1962):
Ordinate: Kontrakturamplitude in mm (Mittelwert von 66 (a) bzw. 92 (b) Versuchen),
Abszisse: Glykosidkonzentration in mg%.
a: nach zweistündiger Vorbehandlung in Ca**-armer (0,8 mM $CaCl_2$) Ringer-Lösung,
b: nach zweistündiger Vorbehandlung in Ca**-reicher (16 mM $CaCl_2$) Ringer-Lösung,
L: Lanicor, **K:** Kombetin, **D:** Digilong.
Die Herzglykoside rufen am m. rectus eine mit der Konzentration an Amplitude zunehmende Kontraktur hervor, die durch erhöhte Ca**-Konzentration verkleinert wird.

Konzentrationen von 4 mg% konnte zuweilen eine Kontraktur von sehr geringer Amplitude beobachtet werden. Anders verhält sich der Muskel in digilonghaltigen Lösungen (Abb. 1). Hier entwickelt er bereits in Konzentrationen von 1—2mg% Kontrakturen, deren Amplitude durch Erhöhung der extrazellulären Ca^{**}-Konzentration verringert wird (s. Legende Abb. 1).

Viel empfindlicher reagiert der m. rectus auf die Herzglykoside. Dieser tonischer Muskel entwickelt schon in

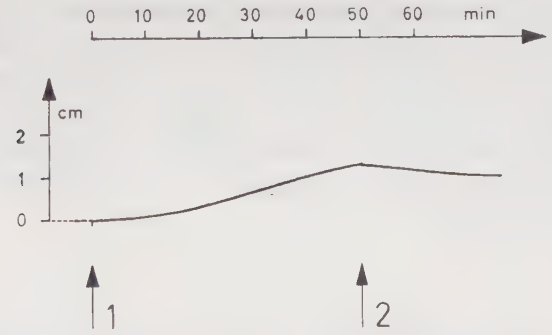

Abb. 3
Die Erschlaffung der Glykosid-Kontraktur durch Ca^{**} (rana temporaria ♂, m. rectus, April 1962):
Ordinate: Kontrakturamplitude in mm, **Abszisse:** Badezeit in Minuten,
1: Normal-Ringer-Lösung mit 0,8 mM Ca^{**} und 1,0 mg% Lanicor, **2:** Normal-Ringer-Lösung mit 16 mM Ca^{**} und 1,0 mg% Lanicor.
Erhöhung der Ca^{**}-Konzentration führt zur Erschlaffung der Glykosidkontraktur.

niederen Konzentrationen (0,2—0,3 mg%) eine langsam ansteigende und lang anhaltende Kontraktur, die, wie Abb. 2 zeigt, mit steigender Glykosidmenge an Amplitude zunimmt. Zuckungen sind nicht zu beobachten. Am stärksten ist die Kontrakturwirksamkeit beim Digilong ausgeprägt. Erhöht man aber den Ca^{**}-Gehalt der Außenlösung (16 mM $CaCl_2$), so unterbleibt die Kontraktur unter der Einwirkung von Lanicor nahezu vollständig (Abb. 2) oder eine bestehende Kontraktur wird allmählich wieder erschlafft (Abb. 3).

Das Gleiche gilt für die Verwendung von Kombetin. Am wenigsten wird die Digilongkontraktur durch Ca^{**}-Zusatz beeinflußt. Ganz ähnlich wie Ca^{**} unterdrückt oder hemmt auch erhöhte Mg^{**}-Konzentration (16 mM $MgCl_2$) die Glykosidkontraktur.

Außerdem zeigen die mm. recti curarisierter Tiere (s. Methodik) in curarehaltiger Lösung erheblich kleinere Glykosidkontrakturen als die nichtcurarisierten Kontrollmuskeln.

Um auszuschließen, daß nicht die Glykoside, sondern ihre Lösungsmittel Ursache der Kontrakturen sind, wurden unter den gleichen Bedingungen Placebo-Versuche durchgeführt. Es zeigte sich, daß die Glykosid-Lösungsmittel in den hier verwendeten Konzentrationsbereichen keine Verkürzung hervorrufen. Erst nach 3–4 fach höherer Konzentration treten besonders nach Applikation von Digilong-Placebo Kontrakturen auf.

2. Der Einfluß der Herzglykoside auf die KCl-Kontraktur

In einer weiteren Versuchsreihe wurde die Einwirkung der verschiedenen Herzglykoside auf die KCl-Kontraktur untersucht. Dazu kamen die Muskeln der einen Seite des Frosches (m. rectus und m. sartorius) als Kontrolle 45 Minuten lang in eine Ca^{**}-arme Ringer-Lösung (0,8 mM $CaCl_2$) und erhielten anschließend isotonische KCl-Lösung. Die Brudermuskeln (die kontralateralen Muskeln des Frosches) kamen für die gleiche Zeit in eine Ca^{**}-arme Ringer-Lösung mit dem jeweiligen Glykosidzusatz, den auch die anschließend verabreichte KCl-Lösung enthielt. Die Verkürzungsamplituden der mit Glykosid vorbehandelten Muskeln wurden in Prozent der Amplituden der Kontrollmuskeln (= 100%) angegeben. Bekanntlich entwickeln derartig vorbehandelte

mm. sartorii in einer KCl-Lösung in der Hauptsache einen Tetanus, während eine eventuell entstehende Kontraktur wegen ihrer Geringfügigkeit zu vernachlässigen ist (**Brecht** und Mitarbeiter 1961). Die gemessenen Amplituden geben also die Höhe des Tetanus wider. Der m. rectus zeigt zwar selbst unter diesen Bedingungen noch eine Kontraktur geringer Höhe, außerdem aber initial eine so stark erhöhte Zuckungsaktivität, daß auch hier der höchste Gipfel dem Tetanus entspricht.

Wie aus Abbildung 4 zu ersehen ist, führen niedere Glykosidkonzentrationen nur bei Verwendung von Digilong zur Steigerung der Verkürzungsamplitude der mm. sartorii. In

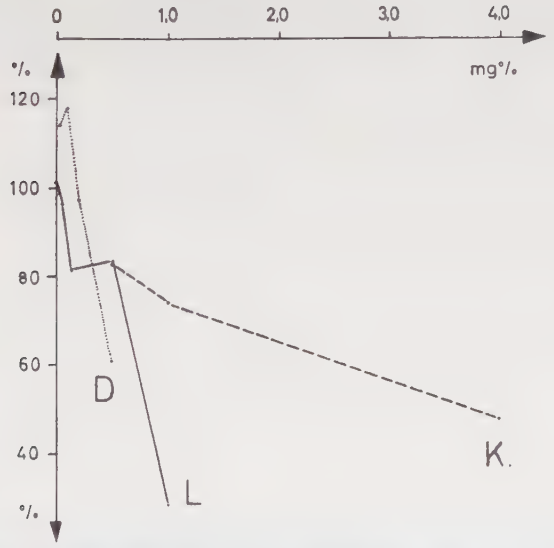

Abb. 4
Der Einfluß der Herzglykoside auf die KCl-Kontrakturamplitude des m. sartorius bei geringer extrazellulärer Ca-Konzentration (0,8 mM)** (rana temporaria, März bis Juli 1962):
Ordinate: Kontrakturamplitude der mit Glykosid behandelten Muskeln in Prozent der Amplituden der Kontrollmuskeln (= 100%) (Mittelwerte aus 68 Versuchen bei einer Vorbehandlungszeit von 45 Minuten),
Abszisse: Glykosid-Dosis in mg%, **L:** Lanicor, **K:** Kombetin, **D:** Digilong.
Mit steigender Glykosidkonzentration tritt bei Ca**-Mangel eine zunehmende Hemmung der KCl-Kontrakturamplitude des m. sartorius auf.

höheren Konzentrationsbereichen (1–4 mg%) wird die Amplitude auf über 50 Prozent verkleinert. Schwierig ist die Beeinflussung der KCl-Kontraktur der tonischen Muskeln zu prüfen, da bei den verwendeten niedrigen Ca**-Konzentrationen bereits Glykosidkontrakturen auftreten, auf die sich dann die KCl-Kontraktur aufsetzt (Abb. 5).
Diese KCl-Kontraktur ist nur in niederen Lanicor-Konzentrationen eine Komplementärkontraktur (d. h. Glykosid- und

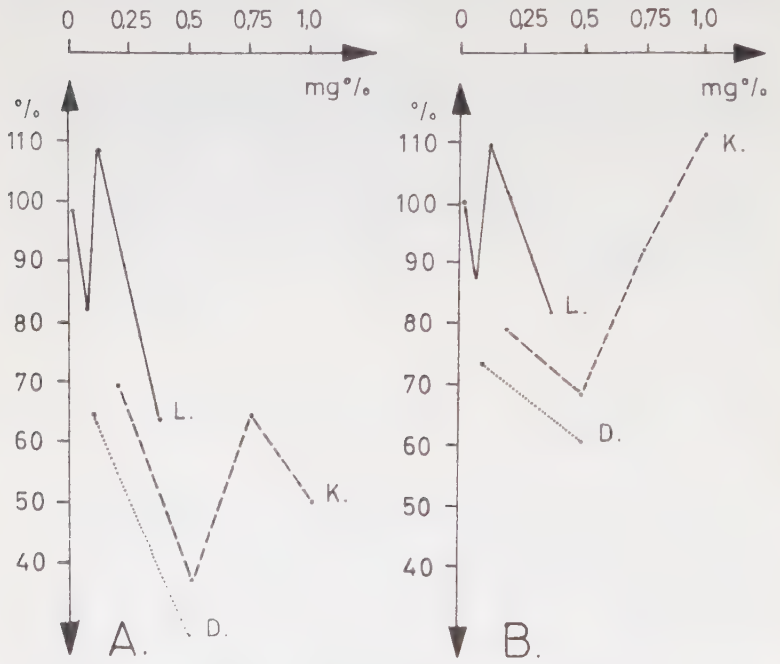

Abb. 5
Der Einfluß der Herzglykoside auf die KCl-Kontrakturamplitude des m. rectus bei geringem extrazellulärem Ca-Angebot (0,8 mM)** (rana temporaria, März bis Juli 1962): **Ordinate:** Kontrakturamplitude der mit Glykosid behandelten Muskeln in Prozent der Amplituden der Kontrollmuskeln (= 100 %) (Mittelwerte aus 61 Versuchen bei einer Vorbehandlungszeit von 1 Stunde, 45 Minuten). **Abszisse:** Glykosiddosis in mg%, **A:** hier ist nur die Höhe der KCl-Kontraktur angegeben, **B:** Amplitude der KCl-Kontraktur und der in der Vorbehandlung entstandenen Glykosidkontraktur sind zu einer Gesamtkontrakturamplitude addiert, **L:** Lanicor, **K:** Kombetin, **D:** Digilong.
Mit steigender Glykosidkonzentration tritt eine zunehmende Hemmung der KCl-Kontraktur auf (siehe Text).

KCl-Kontraktur ergeben addiert eine Gesamtamplitude gleicher Höhe wie die der KCl-Kontraktur des Kontrollmuskels) (Abb. 6). In höheren Glykosidkonzentrationen ist diese Gesamtamplitude deutlich verkleinert. Wie aus Abb. 5 B. ersichtlich ist, wird die Gesamtverkürzungsamplitude (KCl-plus Glykosidkontraktur) in höheren Kombetinkonzentrationen vergrößert. Weitere Konzentrationssteigerungen bei Digilong und Lanicor vorzunehmen (etwa den beim m. sartorius vergleichbar), war nicht zweckmäßig, da sich dabei der m. rectus nahezu maximal verkürzt.

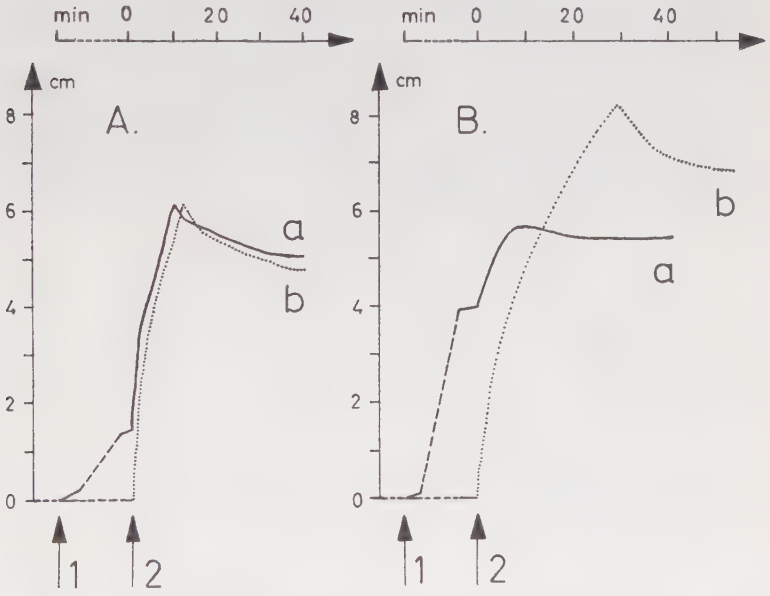

Abb. 6
Die Gesamtkontraktur (Glykosid- und KCl-Kontraktur) des m. rectus bei niederer (A.) und höherer (B.) Lanicorkonzentration im Ca-armen Milieu (0,8 mM)** (rana temporaria, **A:** ♂, April 1962, **B:** ♀, Mai 1962):
Ordinate: Kontrakturamplitude in cm, **Abszisse:** Zeit in Minuten, **a:** mit Lanicor (A: 0,125 mg%, B: 0,375 mg%) behandelter Muskel, **b:** Kontrollmuskel ohne Glykosid (= gepunktete Kurve), **1:** Normal-Ringer-Lösung mit geringem Ca**-Gehalt (0,8 mM, Badezeit: 2 Stunden; zwischen 1 und 2 wurde das Kymo angehalten, daher gestrichelte Linie), **2:** isotonische KCl-Lösung mit 0,8 mM Ca**.
Bei niederen Glykosidkonzentrationen ergibt die Gesamtkontraktur eine Komplementärkontraktur, während sie bei höheren Konzentrationen deutlich verkleinert ist (siehe Text).

Wie die folgenden Befunde zeigen, sind die Glykosideffekte andere, wenn die Muskeln vor Auslösung der KCl-Kontraktur mit Ca^{**} angereichert wurden. Der Versuchsgang und die Auswertung waren hierbei die gleichen wie die zu Anfang des Abschnittes III/2. geschilderten, mit der Ausnahme, daß der Ca^{**}-Gehalt der Lösungen auf 16 mM $CaCl_2$ erhöht wurde. Nach dieser Vorbehandlung entwickeln sowohl tonische als auch phasische Muskeln auf Grund der membranstabilisierenden Ca^{**}-Wirkung reine Kontrakturen (**Brecht** und Mitarbeiter 1961). Einzelzuckungen bzw. Tetani sind nicht mehr zu beobachten. Unter diesen Bedingungen, also unter reinen Kontrakturbedingungen, läßt sich keine hemmende Wirkung der Glykoside bei KCl-Kontrakturen der mm. sartorii mehr beobachten. Die Kontraktamplitude wird bei höheren Glykosidkonzentrationen sogar gesteigert. Kombetin zeigt hierbei die geringste Wirkung (Abb. 7). Gleichzeitig nimmt die Anstiegssteilheit zu.

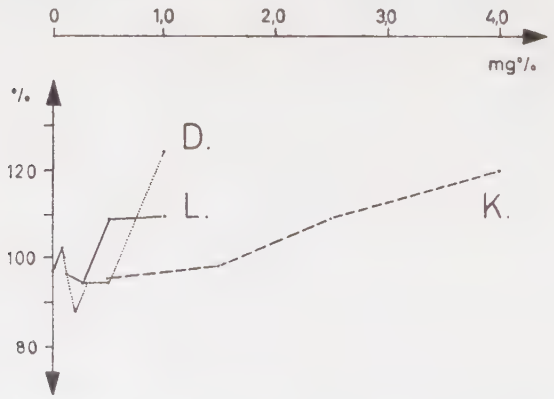

Abb. 7

Der Einfluß der Herzglykoside auf die KCl-Kontrakturamplitude am m. sartorius bei erhöhter extrazellulärer Ca^{**}-Konzentration (16 mM) (rana temporaria, März bis Juli 1962):

Ordinate: Kontrakturamplitude der mit Glykosid behandelten Muskeln in Prozent der Amplituden der Kontrollmuskeln (= 100 %) (Mittelwert aus 130 Versuchen bei einer Vorbehandlungszeit von 60 Minuten)

Abszisse: Glykosidkonzentration in mg%, **L:** Lanicor, **K:** Kombetin, **D:** Digilong.

Mit steigender Glykosidkonzentration tritt bei erhöhtem Ca^{**}-Angebot eine zunehmende Steigerung der KCl-Kontrakturamplitude auf.

Um entscheiden zu können, inwieweit die Glykoside auch ohne Ca** kontraktursteigernd wirken können, wurden die Muskeln zunächst 30 Minuten in Ca**-armer Ringer-Lösung (0,8 mM $CaCl_2$) vorgebadet. Dann wurden sie für weitere 45 Minuten in eine Ringer-Lösung mit Mg**-Zusatz (16 mM $MgCl_2$) und der jeweiligen Glykosid-Konzentration gebracht [Mg**-Jonen wurden deshalb hinzugegeben, weil sie ähnlich wie Ca**-Jonen die Membran stabilisieren (**Kutscha** 1962)]. Schließlich kamen die Muskeln in isotonische KCl-Lösung. (Die Kontrollmuskeln erhielten kein Glykosid.) Bei der Verwendung von Kombetin und Digilong konnte eine gewisse Kontraktursteigerung erzielt werden. Stark wurde dagegen die Amplitude durch Lanicor erhöht. (Abb. 8).

Bei den Ca** angereicherten mm. recti bleibt die schon im Ca**-Mangel beobachtete konzentrationsabhängige Hemm-

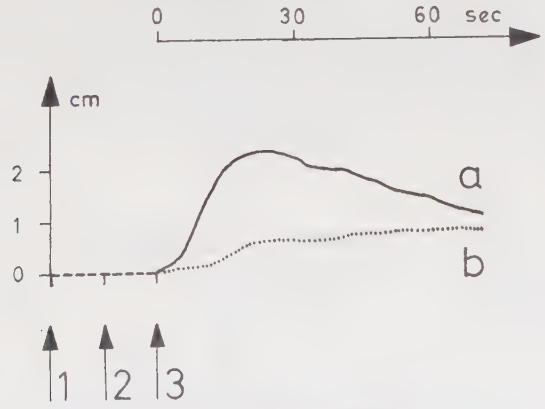

Abb. 8
Der Einfluß von Lanicor auf die KCl-Kontrakturamplitude des Ca-verarmten m. sartorius bei hoher extrazellulärer Mg**-Konzentration** (rana temporaria, ♂, April 1963): **Ordinate:** Kontrakturamplitude in cm, **Abszisse:** Zeit in Sekunden, **a:** mit Lanicor (1,0 mg‰) behandelter Muskel, **b:** Lanicorfreier Kontrollmuskel; **1:** Normal-Ringer-Lösung mit geringem Ca**-Gehalt (0,8 mM) (30 Minuten), **2:** Normal-Ringer-Lösung mit geringem Ca**-Gehalt (0,8 mM) und 16 mM $MgCl_2$ (45 Minuten) **3:** isotonische KCl-Lösung mit 16 mM $MgCl_2$.
Lanicor führt auch am Ca**-verarmten m. sartorius in Gegenwart höherer Mg**-Konzentrationen zu einer Steigerung der KCl-Kontrakturamplitude.

wirkung der Glykoside auf die KCl-Kontraktur bestehen (Abb. 9). Allerdings ist diese Hemmung deutlich geringer und tritt erst bei ungefähr 4-fach höherer Glykosidkonzentration in gleicher Stärke auf wie am Ca**-verarmten Muskel. Die KCl-Kontraktur ist auch hier nur bei geringeren Glykosidkonzentrationen eine Komplementärkontraktur. Eine Verstärkung der KCl-Kontraktur der mm. recti ist in keinem Falle festzustellen.

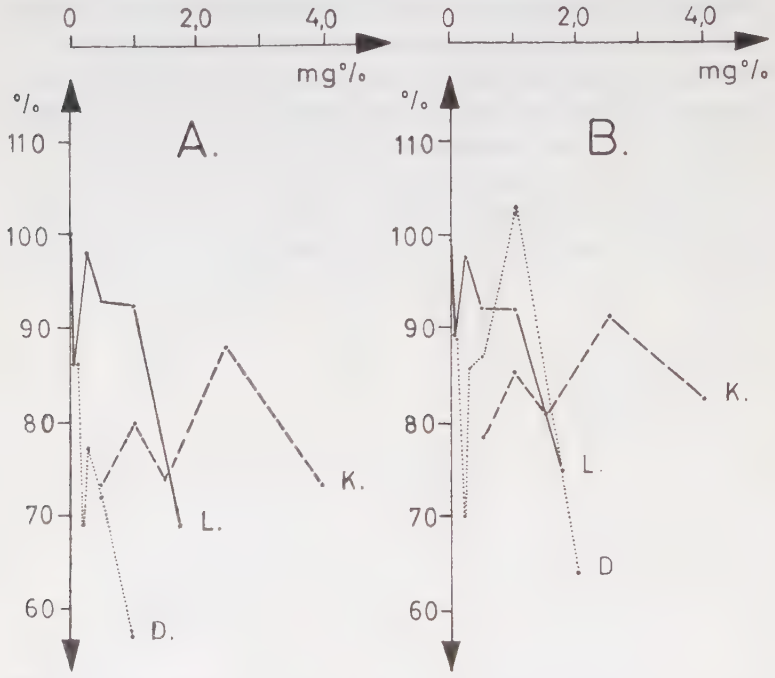

Abb. 9

Der Einfluß der Herzglykoside auf die KCl-Kontrakturamplitude am m. rectus bei erhöhtem extrazellulärem Ca-Gehalt (16 mM)** (rana temporaria, März bis Juli 1962): **Ordinate:** Kontrakturamplitude der mit Glykosid behandelten Muskeln in Prozent der Amplituden der Kontrollmuskeln (= 100%) (Mittelwerte aus 76 Versuchen bei einer Vorbehandlungszeit von 2 Stunden).

Abszisse: Glykosidkonzentration in mg%, **A:** hier ist nur die Höhe der KCl-Kontraktur angegeben, **B:** Amplitude der KCl-Kontraktur und der in der Vorbehandlung entstandenen Glykosidkontraktur sind zu einer Gesamtkontrakturamplitude addiert, **L:** Lanicor, **K:** Kombetin, **D:** Digilong.

Erhöhter Ca**-Gehalt führt zu einer geringeren Hemmung der KCl-Kontraktur (siehe Text).

IV. DISKUSSION

In bestimmten Konzentrationsbereichen führen die untersuchten Glykoside zu Kontrakturen tonischer Muskeln (m. rectus). Es fällt auf, daß die einzelnen Glykoside hierbei eine graduell sehr verschiedene Wirkung haben. Digilong ist weitaus am stärksten kontrakturwirksam. Beim phasischen Muskel (m. sartorius) ist von den untersuchten Glykosiden nur Digilong kontrakturwirksam, allerdings erst in wesentlich höheren Konzentrationen als beim m. rectus.
Die Kontrakturen sind offenbar auf die Glykoside selbst zurückzuführen und nicht etwa durch das Lösungsmittel der Glykoside bedingt, wie die Placebo-Versuche zeigen. Die Frage, wie die Kontraktur durch die Glykoside ausgelöst wird, steht allerdings noch offen. Man könnte einmal eine Glykosidwirkung an der Membran und damit eine Beeinflussung oder Auslösung des Erregungsvorganges annehmen (z. B. Senkung des Membranpotentials), zum anderen aber eine direkte Wirkung auf die elektromechanische Kopplung oder den kontraktilen Apparat. Diese Erklärungsmöglichkeiten der Kontraktur sollen im Folgenden kurz diskutiert werden.

Aus der bisherigen Literatur (zusammenfassend bei **Lendle** und **Mercker** 1961) geht nicht eindeutig hervor, daß die Herzglykoside in höheren Konzentrationen auf den phasischen Skelettmuskel depolarisierend wirken. Über den Einfluß auf das Membranpotential tonischer Fasern liegen noch keine Beobachtungen vor. Gerade der tonische Muskel reagiert aber nach den soeben veröffentlichten Befunden von **Shigei** und Mitarbeiter (1963) und nach unseren Ergebnissen besonders emfindlich auf Herzglykoside. Dies ist insofern von Bedeutung, als der tonische Muskel auch in anderer Hinsicht dem Herzmuskel näher steht [z. B. hinsichtlich der Ionenzusammensetzung (**Kutscha** 1962)] als der phasische

Muskel. Ein Depolarisationseffekt der Glykoside ist deshalb gut vorstellbar, weil man vom Herzmuskel her weiß, daß Digitalisstoffe besonders in höheren Konzentrationen die Membran-ATP-ase hemmen, deren Aktivität für die Funktion der Na*-K*-Pumpe Voraussetzung ist (**Repke** und **Portius** 1963). Eine derartige Hemmung führt zu einer Verminderung des Kaliumeinstroms und einer Hemmung des Natriumausstroms und somit zu einer Verringerung der potentialbestimmenden Konzentrationsdifferenz zwischen Innerem und Äußerem der Zelle. Auch beim Skelettmuskel sind ähnliche Hemmungen beschrieben worden (**Schatzmann** und **Witt** 1954, **Witt** 1955). Leider liegen noch keine Beobachtungen darüber vor, inwieweit dadurch das Membranpotential verändert werden kann, insbesondere ist nichts über den Einfluß der Glykoside auf die Natrium- bzw. Kalium-Permeabilität bekannt. Erste orientierende Versuche von **Pauschinger** am hiesigen Institut lassen es möglich erscheinen, daß in den hier verwendeten Konzentrationsbereichen der m. sartorius deutlich durch Digilong und nur wenig durch Kombetin depolarisiert wird. Die Senkung des Membranpotentials spielt also bei der Auslösung der Glykosidkontraktur sehr wahrscheinlich eine wesentliche Rolle.

Durchaus nicht im Widerspruch hierzu steht unser Befund, daß die Kontrakturwirksamkeit der Glykoside durch Zusatz von Calcium- oder Magnesium-Ionen beeinträchtigt wird. Eine Hemmung durch Ca** hatte schon **Katagi** (1927) am Frosch-Gastrocnemius beschrieben. Soeben haben **Shigel** und Mitarbeiter (1963) über diesen Effekt am m. rectus von rana nigromaculata berichtet. Beide Ionen (Mg** und Ca**) sind Membranstabilisatoren (Literatur bei **Kutscha** 1962), d. h. sie verringern in erhöhter Konzentration die Erregbarkeit, so daß selbst eine KCl-Kontraktur gehemmt bzw. bei geeigneter Konzentration unterdrückt werden kann (**Brecht** und Mitarbeiter 1961, **Kutscha** 1962). Dementsprechend könnte durch Ca** oder Mg** eine durch Glykoside ent-

stehende Depolarisation verhindert bzw. eine bereits bestehende Potentialsenkung rückgängig gemacht werden. Dazu paßt der Befund, daß z. B. die durch Kombetin verursachte Änderung der Natrium- und Kalium-Kinetik durch Zusatz von Calcium und Magnesium z. T. unterdrückt werden kann (**Kutscha** 1964).

Anscheinend erstreckt sich die Membranwirkung der Glykoside hauptsächlich auf die Myoneuralverbindungen, da die Verkürzung durch Curare erheblich verringert wird. Vielleicht sind die Glykoside deshalb besonders am tonischen Muskel wirksam, dessen motorische Endtrauben sich über die gesamte Muskeloberfläche verteilen (**Kuffler** 1953). Neueste Untersuchungen von **Shigel** et al. (1963) am tonischen Muskel lassen vermuten, daß einige Herzglykoside die ACh-Freisetzung aus den Nervenendigungen fördern.

Auch über einen Einfluß auf den Mechanismus der elektromechanischen Kopplung oder den kontraktilen Apparat selbst herrscht noch keine Klarheit (Literatur siehe bei **Lendle** und **Mercker** 1961). So haben **Horvath** und Mitarbeiter 1949 gefunden, daß Digitoxin und Strophanthin zwar die Polimerisation des Aktins am Froschherzen beschleunigen, daß sie aber auf das Aktin des Skelettmuskels selbst in 30–50-fach höherer Konzentration ohne Wirkung sind. Untersuchungen von **Lee** (1961) haben dagegen gezeigt, daß Glykoside auch bei fehlender Muskelmembran wirksam sein können. So kann die Spannungsentwicklung isolierter, glycerinextrahierter Muskelfasern durch g-Strophanthin um mehr als das Doppelte gesteigert werden. Als Ursache dieser Glykosidwirkung diskutiert **Lee** die Inaktivierung des Erschlaffungsfaktors bzw. Mobilisation von Calcium-Ionen durch g-Strophanthin. Der Beweis dafür steht noch aus. Zwar konnte am Meerschweinchenvorhof eine geringe Calcium-Ionisation (**Lüllmann** und **Holland** 1962) und am Rattenvorhof eine Steigerung der Ca^{**}-Aufnahme (**Gersmeyer**

et al. 1963) festgestellt werden, am Kaninchenvorhof aber nicht (**Holland** und **Sekul** 1959). Über den Skelettmuskel liegen in dieser Hinsicht noch keine eindeutigen Befunde vor. **Repke** und **Portius** (1963) versuchen die Glykosidwirkung dadurch zu erklären, daß die Glykoside durch Verminderung des Na^{*}-Ausstroms vermehrt Ca^{**} freisetzen könnten. Diese Annahme ist insofern begründet, als die Ca^{**}-Freisetzung z. B. am Skelettmuskel tatsächlich von der Natrium-Außenkonzentration abhängig ist (**Kutscha** 1962). Welchem der aufgeführten Faktoren für die Entstehung der Glykosidkontraktur die größte Bedeutung zuzuschreiben ist, kann erst durch weitere Untersuchungen entschieden werden. Aus der Membranwirkung und einem eventuellen Eingriff in den Kopplungsmechanismus lassen sich auch die Ergebnisse über die Beeinflussung der KCl-Kontraktur durch die Glykoside deuten. Wie gezeigt wurde, führen die Herzglykoside am calciumverarmten phasischen und tonischen Muskel zu einer Hemmung der durch KCl verursachten Verkürzung, deren Gipfel in diesem Falle aus einem Tetanus besteht. Nur in sehr geringen Dosen steigert Digilong die Verkürzungsamplitude des m. sartorius und Lanicor die des m. rectus. Bei einer Erhöhung der extrazellulären Calciumkonzentration bleibt beim m. rectus der Hemmungseffekt im allgemeinen bestehen, während beim m. sartorius eine deutliche Erhöhung der Kontrakturamplitude sichtbar wird.

Diese Befunde stehen in gewissem Widerspruch zu den Ergebnissen von **Shanes** (1961), daß die K^{*}-Kontraktur des m. rectus durch k-Strophanthin deutlich verstärkt wird. Vielleicht läßt sich das durch die andere Froschart, niederere KCl-Konzentration und durch die Verwendung von Cocain erklären, was z. B. die Membranwirkung der Glykoside beeinflussen könnte. Gerade diese Membranwirkung dürfte aber für die Entstehung einer KCl-Kontraktur von Bedeutung sein. Die Potentialsenkung, die z. B. Kombetin am m. sartorius hervorruft, ist zwar nach bereits erwähnten Unter-

suchungen von **Pauschinger** geringfügig (wenige mV), eine Anzahl oberflächlich gelegener (und daher für die Glykoside besonders gut zugänglicher) Fasern könnte aber doch so weit depolarisiert werden, daß diese bereits keine Aktionspotentiale mehr leiten können (kritische Potentialschwelle: ca. 60 mV). Dadurch würden diese Fasern zuckungsunfähig. Wird jetzt durch Applikation von KCl ein Tetanus ausgelöst, so ist dieser durch den Ausfall jener Fasern entsprechend kleiner. Bei höherer extrazellulärer Ca^{**}-Konzentration kann eine Inaktivierung von Fasern kaum eintreten, da einmal durch die membranstabilisierende Wirkung des Ca^{**} die Glykosid-Depolarisationen vermindert werden und zum anderen Zuckungen sowieso nicht mehr auftreten können. Unter diesen Bedingungen erhöhen die Glykoside die Amplitude der KCl-Kontraktur des m. sartorius. Diese Erhöhung ist aber von der Ca^{**}-Konzentration abhängig. Verarmt man nämlich den m. sartorius an Ca^{**} und verhindert die Entstehung von Zuckungen in KCl-Lösung durch einen anderen Membranstabilisator (z. B. Mg^{**}-Ionen), so wird die KCl-Kontraktur weder durch Kombetin noch durch Digilong gesteigert. Das läßt vermuten, daß diese Glykoside entweder die Ca^{**}-Aufnahme steigern — was den am Rattenvorhof erhobenen Befunden von **Gersmeyer** et al. (1963) entspräche — oder das aufgenommene Ca^{**} in einer leicht dissoziablen Form erhalten. Das locker gebundene Ca^{**} dürfte aber von wesentlicher Bedeutung für die Amplitude einer Kontraktur sein (**Brecht** und Mitarbeiter 1963). Lanicor erhöht dageger auch am Ca^{**}-verarmten m. sartorius die Kontrakturamplitude. Sie erreicht allerdings nicht die Amplitude eines Ca^{**}-reichen Muskels. Wahrscheinlich wird durch Lanicor selbst am Ca^{**}-verarmten Muskel Ca^{**} freigesetzt und so eine schnellere Ankopplung des kontraktilen Apparates ermöglicht.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluß verschiedener, in der Herztherapie verwendeter Glykosidpräparate (Lanicor, Kombetin, Digilong) auf das kontraktile Verhalten tonischer und phasischer Skelettmuskeln des Frosches zu untersuchen. Die wichtigsten Ergebnisse sind folgende:

1. In steigender Konzentration verursachen **alle untersuchten Glykoside am m. rectus** bei geringem Ca^{**}-Gehalt der Außenlösung (0,8 mM) eine an Amplitude zunehmende **Kontraktur,** die **durch Erhöhung der Ca^{**}-Konzentration** [aber auch durch Mg^{**}-Zusatz (16 mM)] **verkleinert** wird. **Am m. sartorius** führt **nur Digilong** zu einer **Kontraktur.** Mit Curare vorbehandelte Muskeln entwickeln bedeutend kleinere Glykosidkontrakturen.

2. Placebo führt unter gleichen Versuchsbedingungen an keinem der beiden Muskeltypen zur Kontraktur.

3. Die **KCl-Kontraktur des m. sartorius und m. rectus** wird **bei geringem extrazellulärem Ca^{**}- Angebot** (0,8 mM) mit steigender Glykosidkonzentration in zunehmendem Maße **gehemmt. Bei erhöhtem Ca^{**}-Angebot** (16 mM) ist diese **Hemmung am m. rectus nur** noch **schwach** ausgeprägt, während **am m. sartorius** sogar eine mit der Glykosidkonzentration zunehmende **Erhöhung der KCl-Kontrakturamplitude** zu beobachten ist.

4. Die Einwirkung der Glykoside auf die Muskelfasermembran und den Mechanismus der elektromechanischen Kopplung wird diskutiert.

VI. LITERATUR

BRECHT, K., BARBEY, K., KUTSCHA, W. und PAUSCHINGER, P.	Pflügers Arch. ges. Physiol. 273, 130 (1961)
BRECHT, K., KUTSCHA, W und PAUSCHINGER, P.	Pflügers Arch. ges. Physiol. 277, 178 (1963)
FREUND, H.	Naunyn Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 180, 224 (1936)
GASSER, H. S.	Physiol. Rev. 10, 35 (1930)
GERSMEYER, G. und HOLLAND, W. C.	Circ. Res. XII, 620 (1963)
HAUSCHILD, F.	Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie (Leipzig) Georg-Thieme-Verlag 1960
HOLLAND, W. C. und SEKUL, A. A.	Amer. J. Physiol. 197, 757 (1959)
HORVATH, J., KIRALY, C. und SZERB, J.	Nature (Lond.) 164, 792 (1949)
KATAGI, R.	Okayama Igakkai Zasski 39, 784 (1927)
KUFFLER, ST. W.	Naunyn Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 220, 116 (1953)
KUTSCHA, W.	Die Rolle des Ionen-Milieus bei der elektro-mechanischen Kopplung der Kontraktur des Skelettmuskels. Habilitationsschrift, Tübingen 1962
KUTSCHA, W.	Zschr. f. Arzneimittelforschung, im Druck, 1964

KUTSCHA, W. und PAUSCHINGER, P. — Pflügers Arch. ges. Physiol. 274, 9 (1961)

LEE, K. S. — J. Pharmac. exper. Ther. Baltimore 132, 149 (1961)

LENDLE, L. und MERCKER, H. — Ergebnis d. Physiol. 51, 199 (1961)

LÜLLMANN, H. und HOLLAND, W. C. — J. Pharmac. exper. Ther. 137, 186 (1962)

REICHEL, H. — Muskelphysiologie (Berlin-Göttingen-Heidelberg) Springer-Verlag 1961

REPKE, K. und PORTIUS, H. J. — Naunyn Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 245, 59 (1963)

SCHATZMANN, WITT — J. Pharmacol. exp. Ther. 112, 501 (1954)

SHANES, A. M. — J. cell. comp. Physiol. 57, 193 (1961)

SHIGEL, T., IMAI, S. und MURASE, S. E. — Naunyn Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 244, 510 (1963)

STRAUB, F. B. — Studies Inst. Med. Chem. Univ. Szeged (Karger, Basel und New York) 2, 3 (1942)

STRAUB, W. — Die Digitalisgruppe. Im Handbuch der exper. Pharm. von Heffter-Heubner Bd. II/2, 1355 (1924)

WITT — Helv. physiol. pharmacol. Acta 13, C 43 (1955)

Herrn Prof. Dr. K. Brecht und
Herrn Doz. Dr. W. Kutscha
möchte ich an dieser Stelle für die
Überlassung des Themas und für ihre
fachlichen Ratschläge herzlich danken.

LEBENSLAUF

Am 29. Juni 1936 wurde ich, Eberhard Helmut Bolkart, in Rothenbach, Kreis Waldenburg/Schlesien als Sohn des Zahnarztes Richard Bolkart und seiner Frau Irmgard, geb. Vogt, geboren.

Dort besuchte ich das erste Grundschuljahr. Nach der Ausweisung 1946 durch die Polen war ich an verschiedenen Grundschulen und Gymnasien. Im März 1957 machte ich am Aurain-Gymnasium in Bietigheim/Württ. das Abitur.

Ab Sommersemester 1957 bis Wintersemester 1963/64 war ich an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen zum Studium der Zahnheilkunde immatrikuliert.

Im Oktober 1960 bestand ich in Stuttgart die Prüfung für das große Latinum und im Sommer 1961 in Tübingen die zahnärztliche Vorprüfung.

Ebenfalls in Tübingen legte ich im Frühjahr 1964 das zahnärztliche Staatsexamen ab.